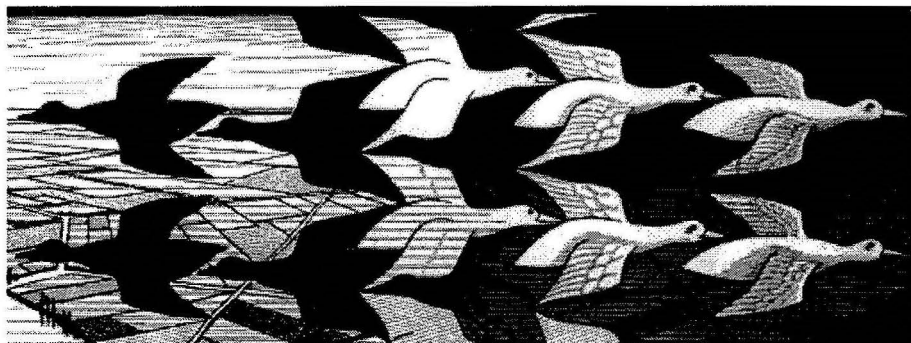


OMGAAN MET AANPASSING

Prof. Dr. H.C.S. Wallenburg



Erasmus

Erasmus Universiteit Rotterdam

ISBN nr. 90-75583-06-0

Een uitgave van Interpoint Hapert

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotografie of welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever of de auteur.

OMGAAN MET AANPASSING

Afscheidscollege van:

Prof. Dr. H.C.S. Wallenburg

Hoogleraar Verloskunde en Gynaecologie

aan de

Erasmus Universiteit Rotterdam

Uitgesproken op 21 mei 1999

Mijnheer de Rector Magnificus,

Mijnheer de Voorzitter van het College van Bestuur,

Mijnheer de Decaan van

de Faculteit Geneeskunde en Gezondheids- wetenschappen,

Mijnheer de Voorzitter van de Raad van Bestuur van

het Academisch Ziekenhuis Rotterdam

Familie, vrienden en u allen die door uw aanwezigheid blijk geeft van uw belangstelling,

Dear Colleagues and Friends from abroad,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Toen ik in 1972 mijn eerste colleges gaf, aan wat toen nog Medische Faculteit Rotterdam (MFR) heette, was de structuur van het medische curriculum in hoofdlijnen niet anders dan in de 18e eeuw, de tijd van Boerhaave, de "communis praeceptor Europae". Er was een duidelijke scheiding tussen het preklinische onderwijs, in wat nu basisvakken heet, en het klinische onderwijs. De predocTORale fase kende slechts twee onderwijsvormen, de hoorcolleges voor alle studenten van een bepaald studiejaar en de practica voor kleinere groepen. In de hoorcolleges speelde de professor de hoofdrol, de studenten gingen over het algemeen naar het college van professor X, niet naar een college in het vak Y. Hoe anders is dat nu. Het hoorcollege is uit de tijd, het probleem-gerichte, geïntegreerde en computer-ondersteunde onderwijs dient te worden gegeven aan kleine groepen studenten in weinig zogenaamde contacturen met een nauwkeurig berekende studiebelasting. Er is veel tijd voor keuzevakken en, ingeroosterde, zelfstudie. De docent is consulent geworden¹.

In mijn verantwoordelijkheid als docent heb ik geprobeerd de veranderingen op onderwijsgebied bij te houden en de onderliggende overwegingen te volgen. Dat laatste is mij niet altijd gelukt. In het bijzonder ben ik van mening dat onvoldoende is aangetoond dat het hoorcollege, mits grondig voorbereid en goed gepresenteerd, nauwelijks of geen plaats meer zou moeten hebben in het medische curriculum. U zult dan ook begrijpen dat

ik de mij geboden gelegenheid om vandaag nog eenmaal een echt hoorcollege te geven met beide handen heb aangegrepen.

Het doel van een college, ook van een afscheidscollege, is overdracht van kennis, ervaring en inzicht. Ik wil graag dat u van dit college iets leert. Bij mijn keus van het onderwerp heb ik mij daarom laten leiden door een basisprincipe in de onderwijs-psychologie: "The most important single factor influencing learning is what the learner already knows. Ascertain this and teach accordingly"².

Met het onderwerp dat ik voor vanmiddag heb gekozen bent u allen in grote lijnen bekend. Wij zijn als homo sapiens het voorlopige resultaat van evolutionaire aanpassingen die ons, nazaten van "mitochondrial Eve" en haar Adam, een beslissende voorsprong hebben gegeven op de overige apen. Ons individuele bestaan wordt eveneens in belangrijke mate bepaald door het omgaan met aanpassingen aan ons levensmilieu. Er zijn veel voorbeelden te geven van mislukkingen op dat gebied; de socioloog Milikowski schrijft: "De onaangepastheid van de mens aan zijn levensmilieu behoort tot het wezen van de mens"³. Ook onze voortplanting vraagt belangrijke aanpassingen, in het bijzonder van de vrouw, en ook dat kan mislukken. Met dat specifieke aspect van omgaan met biologische aanpassing bent u waarschijnlijk wat minder bekend; vandaar dit college.

Mijn benadering van het onderwerp is probleem-gericht. Aan de hand van de geschiedenis van een vrouw en patiënte zal ik u iets laten zien van de indrukwekkende aanpassingen van haar milieu interieur waartoe de zwangere vrouw in staat is, maar ook tot welke problemen niet-aangepastheid in de zwangerschap kan leiden. Tot slot wil ik kort met u stilstaan bij een paar aanpassingen in het milieu exterieur waarin ik een belangrijk deel van mijn professionele leven heb doorgebracht, het academische.

Evolutionaire aanpassingen in de voortplanting: menstruatie

Ik stel u mevrouw A. voor, die wij tijdens dit college nog enkele malen zullen tegenkomen. Zij is 20 jaar, altijd gezond geweest, en bezoekt nu voor de eerste maal het spreekuur omdat zij zich zorgen maakt over

haar menstruatie. Sinds de menarche op 12-jarige leeftijd heeft zij regelmatig om de 28-30 dagen gemenstrueerd, met erg weinig bloedverlies gedurende 2-3 dagen. Zij heeft nooit een oraal anticonceptivum gebruikt. Sinds ruim twee jaar heeft zij een vaste partner en zou binnenkort wel zwanger willen worden. Onlangs heeft zij gelezen dat de menstruatie moet worden beschouwd als een belangrijke maandelijkse schoonmaakbeurt, waarbij afvalstoffen, bacteriën en ongebruikte zaadcellen uit de baarmoeder worden verwijderd. Zij is bang dat, met haar geringe bloedverlies, haar baarmoeder onvoldoende wordt gereinigd, met mogelijke nadelige gevolgen voor haar lichaam en voor een toekomstige zwangerschap. Zij vraagt onderzoek en informatie.

Wat van deze, niet ongebruikelijke, vraag te denken? Lekenpraat? Onzin? Of toch een kern van waarheid? De vraag waarom vrouwen en hogere apen, in tegenstelling tot alle andere zoogdieren, menstrueren werd ook 2500 jaar geleden al gesteld. Volgens Aristoteles vormt het menstruatiebloed de materie waaruit bij de mens, door zaad als katalysator, het embryo wordt geboetseerd⁴. De opvatting dat menstruatie nodig is voor reiniging van het vrouwelijke lichaam werd al door Galenus gehuldigd en recent verdedigd door Profet, die menstruatie ziet als bescherming tegen "pathogens transported by sperm"⁵. Maar onderzoeksgegevens wijzen meer in de richting van menstruatie als een epifenomeen van aanpassing, van evolutie van de vrouwelijke geslachtsorganen.

De evolutie van de voortplantingsorganen van vrouwelijke vertebraten bestrijkt tenminste 400 miljoen jaar. Nadat evolutionaire aanpassingen inwendige bevruchting – en daarmee leven en voortplanting op het land – mogelijk hadden gemaakt, ontwikkelde de baarmoeder zich uit aanpassing van de (para)mesonefros en kon het embryo zich uiteindelijk in de baarmoeder, in nauw contact met het lichaam van de moeder en gevoed door de placenta, zover ontwikkelen dat de foetus levend geboren kon worden. Het directe contact tussen het zich ontwikkelende embryo, zonder omhullende eischaal, en het slijmvlies van de baarmoeder (endometrium) vormt echter een probleem. Immers, de voor de helft genetisch materiaal van de vader bevattende bevruchte eicel is een "halfvreemd lichaam", een hemi-allotransplantaat dat eigenlijk afgestoten zou moeten worden. Inderdaad treedt rond een bevruchte eicel in

de baarmoeder een ontstekingsreactie op, die echter niet leidt tot afstoting⁶. Het merkwaardige is nu dat bij de mens en andere menstruerende primaten deze kennelijk "fysiologische" ontstekingsreactie al optreedt tijdens de luteale fase van de ovariële cyclus, een aantal dagen vóór de innesteling van een eventuele bevruchte eicel. Hormonaal gestuurde productie van cytokinen, waaronder de pro-inflammatoire tumor necrosis factor- α (TNF- α) en interleukine-1 α (IL-1 α), en veranderingen in de expressie van celadhesiemoleculen in de extracellulaire matrix – waarover later meer – spelen hierbij een rol⁷.

Wellicht moet de "fysiologische" ontstekingsreactie in het endometrium in de tweede helft van de ovariële cyclus bij de mens en andere menstruerende primaten worden beschouwd als een anticiperend beschermingsmechanisme tegen de zeer agressieve trofoblast (placenta) en als voorbereiding op de complexe interactie tussen trofoblast en moederlijk weefsel die nodig is om de voor een normale zwangerschap noodzakelijke biologische aanpassingen te doen plaatsvinden. Alleen endometrium waarin de anticiperende ontstekingsreactie is opgetreden wordt met massieve degeneratie en bloeding afgestoten als geen bevruchting heeft plaatsgevonden. Finn ziet menstruatie dan ook als een "nonadaptive consequence of uterine evolution"⁸.

Na een eenvoudig gynaecologisch onderzoek, waarbij geen afwijkingen worden gevonden, kan mevrouw A. met deze overwegingen, in een voor haar begrijpelijke vorm gepresenteerd, worden gerustgesteld.

Fysiologische aanpassingen in de zwangerschap: adaptatie.

Na enkele maanden zien wij mevrouw A. weer terug, nu met haar partner en een zwangerschap van 10 weken. Behalve geringe misselijkheid heeft zij geen klachten, zij voelt zich eigenlijk niet zwanger. Met echoscopisch onderzoek wordt de aanwezigheid van een intra-uteriene zwangerschap van ongeveer 10 weken bevestigd. Voor haar wordt een afspraak gemaakt voor prenatale zorg door de verloskundige.

Hoewel zij zich niet zwanger voelt zijn in het lichaam van mevrouw A. nu al indrukwekkende veranderingen opgetreden in tal van organen en orgaansystemen, aanpassingen die een normale groei en ontwikkeling van de placenta, embryo en foetus mogelijk maken. Ik beperk mij tot de cardiovasculaire aanpassingen. Het hartminuutvolume (HMV) en het plasmavolume nemen al in de eerste weken van de zwangerschap toe en bereiken in het tweede trimester waarden die tot 50% boven de niet-zwangere waarden kunnen liggen. In tegenstelling tot sportlieden, die een dergelijke stijging van het HMV kunnen bereiken en behouden dankzij intensieve training, levert de zwangere vrouw hiervoor geen subjectief merkbare inspanning. Bij deze enorme toename van het HMV blijft de systemische bloeddruk gelijk of daalt in het eerste en tweede trimester iets en hetzelfde geldt voor de druk in de longarteriën, zoals in onze afdeling fraai aangetoond door Visser⁹. Dat betekent dat de doorstromingsweerstand in de systemische en in de pulmonale circulatie met ongeveer 50% afneemt, wat voornamelijk een gevolg is van vaatverwijding. Het grootste deel van het toegenomen HMV gaat naar de uteroplacentaire circulatie en de nierdoorstroming; deze fysiologische herverdeling wordt geregeld door locale veranderingen in de doorstromingsweerstand van de bloedvaten.

De sterke moederlijke doorbloeding van de placenta, die tegen het einde van de zwangerschap ongeveer $700-900 \text{ ml.min}^{-1}$ bedraagt, wordt mogelijk door fysiologische aanpassingen in de takken van de baarmoederarteriën, de zogenaamde spiraalarteriën, die de placenta van bloed voorzien. Zoals in de jaren 60 beschreven door Ramsey en medewerkers bij de rhesusaap en later door de groep van Brosens (Universiteit van Leuven) bij de mens^{10,11} dringen cellen van de trofoblast tussen de 8e en 18e zwangerschapsweek het endometrium en een deel van de spierwand van de baarmoeder binnen en dringen door in de wanden van de spiraalarteriën. De uiteinden van deze arteriën verliezen hun normale structuur, worden wijd en trechtervormig en kunnen niet meer samentrekken. Deze aanpassing maakt een hoge doorstroming van de placenta onder lage druk mogelijk.

Hoe worden deze aanpassingsprocessen in gang gezet en gereguleerd? Uit experimenteel onderzoek blijkt dat van de trofoblast uitgaande hormonale signalen een onvoldoende verklaring vormen en het ligt dan voor de hand te denken aan immuunreacties. Zoals gezegd vormt de trofoblast met het embryo

een hemi-allotransplantaat en zou dus eigenlijk afgestoten moeten worden. Een bekende, in de jaren 50 door Medawar geponeerde, hypothese is dat afstoting onder andere niet plaatsvindt doordat de aanwezigheid van de trofoblast niet door het moederlijk weefsel wordt herkend omdat de klassieke HLA-afstotingsantigenen in de trofoblast niet tot expressie komen¹². De trofoblast zou zich als het ware verstoppen in het endometrium. Maar hoe weet de moeder dan dat zij zich moet aanpassen aan de eisen van de zich ontwikkelende vrucht en hoe zij dat moet doen?

In de afgelopen jaren heeft immunologisch en moleculair biologisch onderzoek in modelsystemen in vitro, vooral met het embryo van de muis, duidelijk gemaakt dat intensieve communicatie plaatsvindt tussen de trofoblast en het moederlijke weefsel. Daarbij zijn immuunreacties betrokken, onder andere via een uitsluitend op trofoblast voorkomend klasse I HLA-antigeen, het HLA-G, en vele soorten actieve moleculen, waaronder hormonen, proteinasen, celadhesiemoleculen en cytokinen¹³. Cytokinen, polypeptide mediators van intercellulaire communicatie, kunnen door een veelheid van cellen worden geproduceerd na stimulatie door immuunreacties, infecties en daarbij gevormde actieve stoffen, waaronder ook weer cytokinen. De trofoblast toont expressie van een groot aantal cytokinen, waarvan de biologische activiteit varieert met het stadium van ontwikkeling, en vormt het middelpunt van een cytokine "netwerk" waarin monocytën en macrofagen, als belangrijke cytokine-producerende cellen, een centrale rol vervullen¹⁴.

Het intensieve proces van communicatie tussen trofoblast en moederlijk weefsel vertoont kenmerken van de ontstekingsreactie, die als fysiologische immuunreactie al anticiperend op de bevruchting was begonnen. TNF- α en IL-1 worden beschouwd als pro-inflammatoire cytokinen, die cascaden van secundaire reacties activeren, waaronder inductie van andere cytokinen, celadhesiemoleculen en immuunreacties. In de ongestoorde zwangerschap bij de mens neemt de expressie van deze cytokinen, evenals die van aan ontsteking gerelateerde oppervlakte-antigenen in circulerende monocytën en leucocyten, sterk toe¹⁵. Zowel IL-1 α als TNF- α , met receptoren, circuleren in het bloed van gezonde zwangeren en kunnen effecten op afstand teweeg brengen. In ons laboratorium is door Beckmann en medewerkers aangetoond dat bij gezonde zwangeren bioactief TNF- α , TNF-receptoren en het door TNF- α

geïnduceerde vasculaire adhesiemolecuul VCAM-1 circuleren met een concentratiepatroon dat varieert met de zwangerschapsduur¹⁶. Het is waarschijnlijk dat para-endocriene effecten van bij de trofoblastaire - maternale fysiologische ontstekingsreactie gevormde mediators,

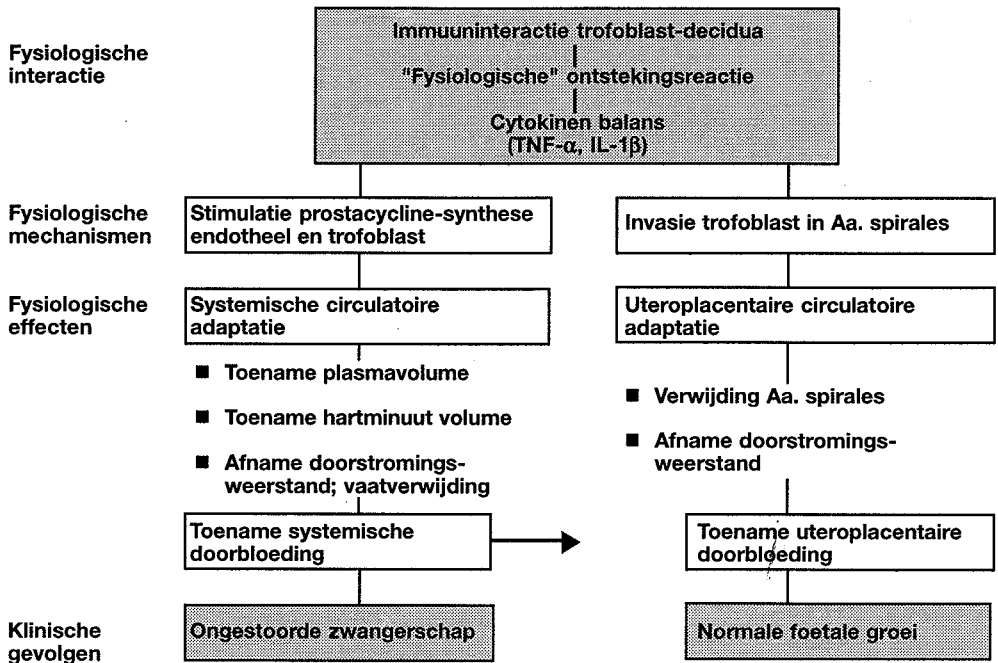


Fig. 1.

Schematisch overzicht van het concept van fysiologische circulatoire aanpassing in de zwangerschap.

waaronder in het bijzonder TNF-α, verantwoordelijk zijn voor inductie van fysiologische aanpassingen in moederlijke organen en orgaansystemen. Zo stimuleert bioactief TNF-α de synthese van prostacycline (PGI₂) door vaatendotheel en trofoblast. Voor synthese van alle prostaglandinen is het enzym cyclooxygenase (COX) noodzakelijk, waarvan twee isovormen voorkomen: het COX-1 is in vrijwel alle cellen constant aanwezig, het COX-2 wordt geïnduceerd door, onder meer, ontstekingsmediatoren als TNF-α. Het is niet bekend of, en in hoeverre, in de ongestoorde zwangerschap COX-2 wordt

geïnduceerd. PGI_2 wordt in belangrijke mate verantwoordelijk gehouden voor de voor zwangerschap kenmerkende vaatverwijding met toeneming van het plasmavolume en, in de placenta, voor remming van de aggregatie van bloedplaatjes waardoor thrombosering van spiraalarteriën en intervillieuze ruimten wordt voorkomen¹⁷. In experimenten in vivo induceert $\text{TNF-}\alpha$ veranderingen in de koolhydraat- en vetstofwisseling en in de hemostatische balans, die een opvallende overeenkomst vertonen met de aanpassingen die normaal in de zwangerschap optreden.

De effecten van $\text{TNF-}\alpha$ en $\text{IL-1}\alpha$ zijn in vivo bestudeerd na toediening aan proefdieren en mensen. In hoge doseringen veroorzaken beide cytokinen het klinische beeld van sepsis met beschadiging van endotheel en andere weefsels, gevolgd door falen van de functie van vitale organen¹⁸. Effecten op afstand van de fysiologische ontstekingsreactie in de zwangerschap moeten dus worden gemoduleerd om schade aan het moederlijke organisme te voorkomen. Dit lijkt te gebeuren via complexe terugkoppelingsmechanismen tussen immuunreacties, hormonen – in het bijzonder progesteron -, cytokinen, circulerende receptoren en celadhesiemoleculen. Inderdaad is al langer bekend dat serum van zwangeren onderdelen van de ontstekingsreactie remt.

Veel stukken van de puzzel ontbreken nog, maar het beeld van de fysiologische omgang van de zwangere met de bevruchte eicel als "halfvreemd lichaam" en de door een fysiologische ontstekingsreactie uitgelokte aanpassingen in het lichaam van de vrouw begint zichtbaar te worden (Fig. 1).

Hoe complexer een systeem, hoe groter de kans op storingen. Bij de hogere primaten, in het bijzonder de mens, is fysiologische aanpassing aan de zwangerschap een zeer complex gebeuren geworden en is het dan ook biologisch te begrijpen dat ongeveer een derde van alle zwangerschappen al vroeg eindigt in een spontane miskraam. In tegenstelling tot Schuiling en medewerkers (Universiteit Groningen)¹⁹ ben ik geneigd dit als een evolutionair epifenomeen te beschouwen, niet als een doel op zich.

Pathologische aanpassingen in de zwangerschap: maladaptatie.

Mevrouw A. is inmiddels 28 weken zwanger en tot voor kort is de

zwangerschap zonder problemen verlopen. Bij controle in de voorgaande week bleek de bloeddruk te zijn gestegen van 125/75 tot 140/90 mmHg, er was geen aantoonbaar verlies van eiwit in de urine (proteinurie). De verloskundige raadde haar aan wat meer rust te nemen en over drie dagen terug te komen voor controle. De bloeddruk was toen nog steeds 140/90 mmHg, maar nu met uitgesproken proteinurie. Mevrouw voelde zich uitstekend. Toch was zij niet verrast door de mededeling van de verloskundige dat het in het belang was van haarzelf en haar ongeboren kind om te worden opgenomen voor behandeling. Haar moeder had ook "zoiets als zwangerschapsvergiftiging" gehad in haar eerste zwangerschap en dat was toen "maar net goed afgelopen".

De diagnose is voor verloskundig geschoolden duidelijk: na enkele dagen zwangerschapshypertensie heeft zij nu pre-eclampsie ontwikkeld, vroeger in Nederland zwangerschapsvergiftiging genoemd, gekarakteriseerd door een verhoogde bloeddruk en proteinurie. Zij behoort hiermee tot de 3-5% van alle, overigens gezonde, nulliparae in geïndustrialiseerde landen die deze, voor de gevorderde zwangerschap en het vroege kraambed specifieke, aandoening ontwikkelen. Ongeveer 5 per 10.000 zwangeren worden getroffen door de meest uitgesproken uiting van het ziektebeeld, eclampsie of zwangerschapsstuipen. In ontwikkelingslanden liggen deze cijfers hoger. Pre-eclampsie en eclampsie blijken de belangrijkste directe en indirecte oorzaak van moederlijke sterfte te vormen in landen met een goed systeem van registratie en analyse, zoals dat ook in Nederland bestaat (Commissie Maternale Sterfte, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie). De meest voorkomende directe doodsoorzaak is hersenbloeding. Pre-eclampsie en eclampsie dragen ook in belangrijke mate bij aan de perinatale mortaliteit en morbiditeit, vooral veroorzaakt door foetale groeivertraging en nood tengevolge van onvoldoende voeding en zuurstofvoorziening via de placenta en door vroeggeboorte, meestal als onderdeel van de behandeling.

Ik zou gemakkelijk enkele colleges kunnen vullen met de beschrijving van de vele theorieën die in de afgelopen 100 jaar zijn geponeerd om dit specifiek aan de zwangerschap van de mens – en wellicht van enkele hogere primaten – gebonden ziektebeeld te verklaren, maar ik verwijs daarvoor naar

het al wat oudere maar nog niet verouderde boek van Chesley²⁰. Uit onderzoek, dat heeft geleid tot het zojuist geschetste beeld van de fysiologische aanpassingen in de zwangerschap, komt steeds duidelijker naar voren dat wij bij pre-eclampsie – eclampsie te maken hebben met een ontsporing van deze adaptatie, door ons een tiental jaren geleden aangeduid met de term “maladaptation disorder (MAD)”²¹.

“Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension” schreven Roberts en Redman in 1993²². Inderdaad, uit onderzoek in onze afdeling door Visser en medewerkers bij zwangeren met onbehandelde ernstige pre-eclampsie, bij wie het HMV werd gemeten met de betrouwbare, invasieve Swan-Ganz thermodilutie-methode, blijkt dat niet alleen de bloeddruk verhoogd is, maar dat het circulerende plasmavolume en het HMV uitgesproken verlaagd zijn ten opzichte van de waarden in de ongestoorde zwangerschap²³. Dat betekent dus een sterke verhoging van de doorstromingsweerstand van de bloedvaten, een gevolg van vaatvernauwing. De zwangere met pre-eclampsie is kennelijk niet in staat de voor een normaal verloop van de zwangerschap noodzakelijke vaatverwijding en verhoogde doorstroming te handhaven, zij keert als het ware terug tot de niet-zwangere hemodynamische toestand. Het behoeft geen betoog dat dat nadelige gevolgen zal hebben, vooral voor die organen, die het meest van de toegenomen doorbloeding afhankelijk zijn, de placenta en de nieren. De doorbloeding van de placenta kan verder nadelig worden beïnvloed doordat de fysiologische aanpassing van de spiraalarteriën in veel gevallen onvolledig plaatsvindt, zoals in de jaren 60 werd aangetoond door de groep van Brosens²⁴. De daardoor veroorzaakte verhoging van de uteroplacentaire vaatweerstand, met verlaging van de doorstroming, kan tegenwoordig fraai in vivo met Doppler ultrageluid worden aangetoond²⁵.

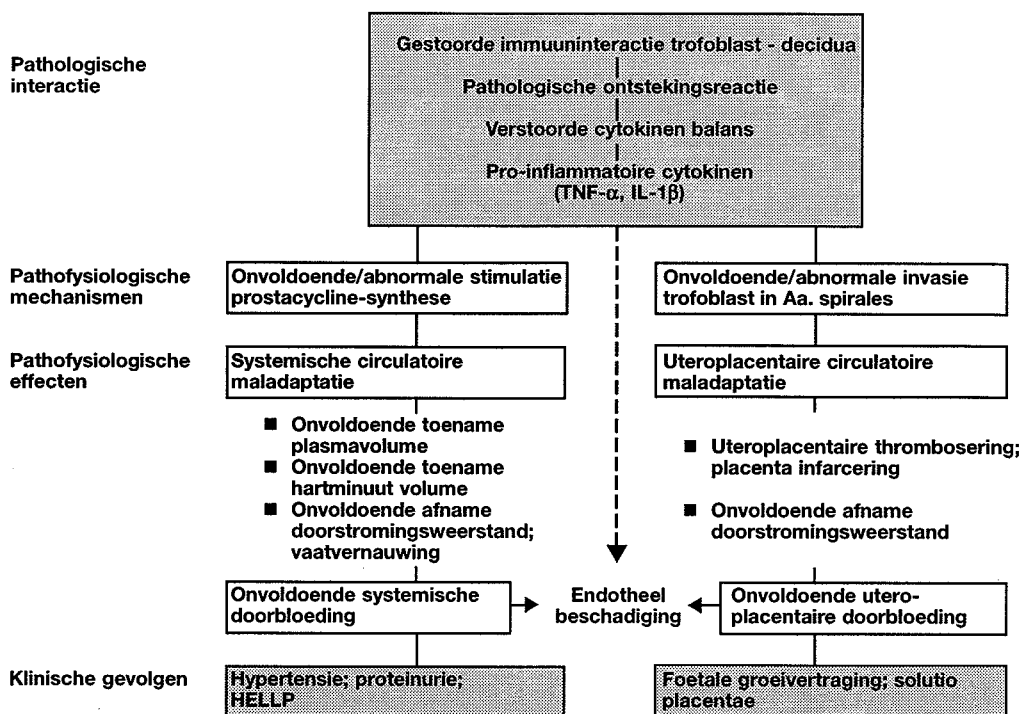


Fig. 2.

Schematisch overzicht van het concept van pathofysiologische circulatoire aanpassing (maladaptatie) in de zwangerschap.

De biochemische aanpassingen, waaronder verhoging van de synthese van het vaatverwijdende PGI_2 door vaatendotheel en trofoblast, treden in onvoldoende mate op. Dat er veel meer aan de hand is dan alleen maar een verhoogde bloeddruk blijkt ook uit het overmatige verbruik van geactiveerde bloedplaatjes, waardoor het aantal circulerende bloedplaatjes sterk kan dalen en het optreden van beschadiging van rode bloedcellen (hemolyse) en levercellen, het zogenaamde HELLP-syndroom, dat bij patienten met pre-eclampsie kan optreden.

In een precies 10 jaar geleden verschenen en inmiddels klassiek artikel brachten Roberts en medewerkers de verscheidenheid van uitingsvormen en klinische complicaties van (pre-)eclampsie samen onder de gemeenschappelijke pathofysiologische noemer van "endothelial cell disorder"²⁶. Inderdaad vormt beschadiging en disfunctie van het endotheel een verklaring voor de

verminderde synthese van PGI_2 met vaatspasme en hypertensie, de verhoogde permeabiliteit van het endotheel met uittreden van eiwit en water en het ontstaan van oedeem, de glomerulaire endotheliose leidend tot proteinurie, de activatie van bloedplaatjes en stollingsfactoren en de afwijkingen van het HELLP-syndroom. Ook de bij vrouwen met pre-eclampsie circulerende hoge concentraties van von Willebrand factor, laminine en cellulair fibronectine passen bij endotheelbeschadiging.

Maar wat is de oorzaak van de dysfunctie van het endotheel? Omdat pre-eclampsie buiten de zwangerschap en het vroege kraambed niet voorkomt en wel kan optreden bij afwezigheid van een foetus (mola zwangerschap) is het aannemelijk dat de oorzaak moet worden gezocht in de trofoblast (placenta). Een theorie die veel aanhang heeft gevonden – en nog vindt – is dat de gestoorde doorbloeding van de placenta leidt tot hypoxie met vorming van een hypothetische toxische “factor X”²⁷. Tegen deze theorie pleit dat een gestoorde aanpassing van de spiraalarteriën lang niet bij alle patienten met (pre-) eclampsie kan worden aangetoond en dat foetale groeivertraging, die men bij een verminderde doorbloeding van de placenta mag verwachten, bij hoogstens de helft van de patienten voorkomt.

Meer voor de hand ligt de hypothese dat zowel maladaptatie van de spiraalarteriën alsook het falen van de aanpassingen in moederlijke organen en orgaansystemen gevolgen zijn van een stoornis in het zojuist besproken complexe samenspel tussen trofoblast en moederlijk weefsel, met een uit de hand gelopen fysiologische ontstekingsreactie (Fig.2). De genoemde circulatoire en biochemische symptomen van endotheelbeschadiging, de door vele onderzoekers bij patienten met pre-eclampsie aangetoonde activatie van leucocyten en complement, oxidatieve stress en verhoogde vorming van lipide peroxiden zijn fenomenen waarvan bekend is dat zij door hoge concentraties circulerende pro-inflammatoire cytokinen, in het bijzonder $\text{IL-1}\alpha$ en $\text{TNF-}\alpha$ en circulerende receptoren, worden geïnduceerd²⁸. Verhoogde concentraties van circulerend $\text{IL-1}\alpha$, $\text{TNF-}\alpha$ en receptoren, en vasculaire adhesiemoleculen zijn inmiddels door vele onderzoekers, ook in ons laboratorium²⁹, aangetoond bij patienten met pre-eclampsie. Pre-eclampsie lijkt een gevolg te zijn van een “excessive inflammatory response to pregnancy”, de titel van een recent artikel van Redman en medewerkers³⁰.

Over de reden waarom bij sommige zwangères de relatie tussen trofoblast en moederlijk weefsel verstoord raakt kan men slechts speculeren. Genetische factoren bij de moeder – de moeder van mevrouw A. had ook pre-eclampsie gehad – maar ook bij de foetus kunnen een rol spelen. Dat pre-eclampsie vooral voorkomt bij vrouwen die niet eerder een zwangerschap voorbij de periode van miskraam hebben gedragen (nulliparae) kan wijzen op een biologische “leercurve”, het biologisch leren omgaan met de fysiologische ontstekingsreactie.

Therapeutische en preventieve consequenties

Na opname wordt mevrouw A. behandeld met een bloeddrukverlagend middel en infusie van een plasmavervangend middel onder nauwkeurige controle van de bloeddruk, urineproductie en biochemische indicatoren van de vaatvulling en de nierfunctie. Er zijn geen aanwijzingen voor een HELLP-syndroom, onderzoek met ultrageluid toont een normaal gegroeide foetus, het patroon van de foetale hartfrequentie (CTG) wijst niet op foetale nood. Met deze behandeling wordt de zwangerschap nog vier weken verder gebracht, maar dan geeft het CTG van de inmiddels minder goed groeiende foetus aanwijzingen voor foetale nood. Via een keizersnede wordt een gezonde zoon geboren van 1400 gram, die door de aanwezige kinderarts-neonatoloog wordt verzorgd en overgebracht naar de afdeling intensieve zorg voor pasgeborenen.

De oorzakelijke behandeling van (pre-)eclampsie bestaat uit het verwijderen van de oorzaak, dat is de trofoblast (placenta), dus beëindiging van de zwangerschap. Bij een zwangerschapsduur van 28 weken, zoals bij mevrouw A. bij opname, betekent dat een ernstige mate van vroeggeboorte, met mogelijk ernstige complicaties voor de pasgeborene. Vandaar dat het uitstellen van de geboorte bij een dergelijke zwangerschapsduur voordelen kan hebben, afgewogen tegen de bedreiging van de foetus in de baarmoeder. Genezen van (pre-)eclampsie door medicamenteuze behandeling is niet mogelijk, maar in de afgelopen jaren in onze afdeling door Visser en medewerkers uitgevoerd

klinisch onderzoek heeft laten zien dat de symptomen effectief kunnen worden bestreden door correctie van de bloedsomloop met een combinatie van medicamenteuze vaatverwijding en toediening van een plasmavervangend middel waarmee het circulerende volume wordt verhoogd. Door deze behandeling wordt het risico van complicaties bij de zwangere verminderd³¹, ook bij ernstig zieke zwangeren met het HELLP-syndroom³², en is verlenging van de zwangerschapsduur mogelijk.

Als de oorzaak van (pre-)eclampsie inderdaad moet worden gezocht in een excessieve, dus pathologische, trofoblastaire-moederlijke ontstekingsreactie met verstoring van de fysiologische cytokinenbalans met een belangrijke pathofysiologische rol voor TNF- α – en zoals zojuist besproken zijn daar veel argumenten voor – biedt dit uitzicht op een werkelijk causale medicamenteuze behandeling. De werking van cytokinen kan in vivo worden gemoduleerd door toediening van monoklonale antistoffen gericht tegen specifieke cytokinen, cytokinereceptor antagonisten en synthetische, oplosbare, cytokinen-bindende receptoren. Anti-TNF- α therapie wordt inmiddels experimenteel toegepast, onder andere bij de behandeling van patiënten met sepsis, reumatoïde arthritis en de ziekte van Crohn³³. Inmiddels is ook veel bekend geworden over de regulatie van de transcriptie, translatie en intracellulaire bewerking van TNF- α . De transcriptie is afhankelijk van activering van de transcriptiefactor nuclear factor-kappa B (NFkB). In vele laboratoria wordt gewerkt aan de ontwikkeling van NFkB-remmers, die zullen kunnen worden ingezet bij de behandeling van ziekteprocessen waarbij pro-inflammatoire cytokinen een belangrijke pathofysiologische rol spelen, zoals ook pre-eclampsie.

In de afgelopen 100 jaar zijn veel methoden gepropageerd om pre-eclampsie-eclampsie te voorkomen, waarvan sommige buitengewoon agressief en gebaseerd op later onhoudbaar gebleken etiologische concepten²⁰. De wat meer recente benaderingen van (secundaire) preventie zijn gericht op veranderingen in levensstijl (veel rusten, voorkomen van stress), aanpassing van de voeding (zoutbeperking, suppletie met calcium, magnesium, zink en meervoudig onverzadigde vetzuren) en farmacologische interventie (diuretica, antihypertensiva, anticoagulantia en aspirine). Behalve van het profylactische gebruik van een lage dosis aspirine is van geen van deze behandelingen een preventief effect aangetoond³⁴. Een lage dosis aspirine (60-80 mg/dag) remt

de productie van het vaatcontraherende thromboxaan A_2 (TXA_2) door bloedplaatjes en trofoblast, waardoor het vaatverwijdende PGI_2 meer effect kan hebben; de biologische balans tussen vaatvernauwing en -verwijding verschuift in de richting van vaatverwijding, een voor een ongestoord verloop van de zwangerschap essentiële aanpassing. Gebaseerd op dit principe begonnen wij eind jaren 70 met onderzoek naar de mogelijkheid om pre-eclampsie en foetale groeivertraging, als uitingen van 'maladaptatie', bij vrouwen met een verhoogd risico te voorkomen door middel van een profylactische lage dosis aspirine³⁵. De resultaten van het eerste, door ons in 1986 gepubliceerde, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde onderzoek naar het preventieve effect van een lage dosis aspirine bij 46 gezonde eerstzwangeren met een verhoogd risico³⁶ en die van in de daarop volgende vijf jaar gepubliceerde zeven vrij kleine, niet-multicentrische onderzoeken waren veelbelovend: een reductie van ongeveer 80% in het voorkomen van pre-eclampsie en van ongeveer 50% in het optreden van foetale groeivertraging³⁴. Dit indrukwekkende preventieve effect van een lage dosis aspirine werd niet bevestigd in latere grotere, multicentrische onderzoeken, waarvan het CLASP-onderzoek bij bijna 10.000 zwangeren de meest omvangrijke is³⁷. Aan dit laatste onderzoek heeft ook een groot aantal Nederlandse gynaecologen enthousiast meegewerkt, onder leiding van mijn toenmalige promovendus Bremer. Uit de resultaten van deze grote, multicentrische onderzoeken blijkt over het algemeen geen statistisch significant effect van een lage dosis aspirine ter voorkoming van pre-eclampsie³⁴. Meta-analyse van alle kleine en grote tot nu toe uitgevoerde gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken, waarbij ruim 25.000 zwangeren zijn betrokken, laat een reductie zien van ongeveer 15% van het risico op pre-eclampsie bij profylactisch met een lage dosis aspirine behandelde zwangeren, met een even grote vermindering van de kans op foetale groeivertraging³⁴.

Hoe valt het enorme verschil te verklaren tussen de positieve uitkomsten van de kleine gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd in een enkel centrum en de merendeels negatieve resultaten van de grote, multicentrische onderzoeken? Zou het verschil inderdaad uitsluitend berusten op publicatie "bias" van de kleinere onderzoeken, zoals gesuggereerd?³⁴ Ik ben van mening dat een andere verklaring mogelijk is. Een

probleem bij het selecteren van vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie voor deelname aan gecontroleerd onderzoek naar het preventieve effect van een lage dosis aspirine is het ontbreken van betrouwbare, klinisch toepasbare voorspellende tests; selectie kan uitsluitend plaatsvinden op grond van het bestaan van risicofactoren, zoals een moeder of zuster met pre-eclampsie, het hebben doorgemaakt van pre-eclampsie, bestaande chronische hypertensie, en dergelijke. In de kleine, in een enkel centrum uitgevoerde onderzoeken, waren de criteria voor opname in het onderzoek en ook die van de diagnose van pre-eclampsie scherp gedefinieerd en gecontroleerd. In de grote multicentrische onderzoeken werden vage criteria gebruikt om maar zoveel mogelijk vrouwen in zo kort mogelijke tijd in het onderzoek te kunnen betrekken. Hierdoor wordt het a priori risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie verdund en neemt de statistische 'power' van het onderzoek af. Ook is de controle op het naleven van de onderzoeksvoorwaarden en het regelmatig innemen van de medicatie in een multicentrisch onderzoek aanzienlijk moeilijker dan bij een onderzoek in een enkel centrum. Tenslotte wil ik in dit verband nog opmerken dat meta-analyse een statistische methode is voor analyse van de resultaten van verschillende onderzoeken met een vergelijkbaar ontwerp, niet minder en niet meer. Meta-analyse maakt het vergelijken van appels en peren in klinisch onderzoek niet mogelijk, noch verbetert het de kwaliteit van slecht ontworpen en/of uitgevoerd onderzoek. Er is geen reden om meta-analyse te omgeven met een geur van heiligheid en onaantastbaarheid, een neiging die ik af en toe in medische publicaties en discussies meen te bespeuren. Het niet herkennen en erkennen van de beperkingen van meta-analyse van onderzoeksresultaten kan gemakkelijk leiden tot "an exercise in mega-silliness"³⁸.

Hoe verder met het onderzoek naar de mogelijkheden tot preventie van pre-eclampsie? Mijns inziens moet het onderzoek zich richten op het verder ontrafelen van de geheimen van de communicatie op moleculair niveau tussen de trofoblast en het moederlijke organisme. De effecten van farmacologische interventie dienen te worden bestudeerd in geschikte modellen in vivo en in vitro. Op grond van de resultaten van dergelijk onderzoek kunnen dan gecontroleerde, klinische onderzoeken van kleine omvang worden uitgevoerd. Ik zie geen nut in het opzetten van nieuwe farmacologische mega-onderzoeken, zoals een tweede CLASP-onderzoek, en het blijven herhalen van klinisch onderzoek op kleinere schaal met steeds andere antihypertensiva en/of antistollingsmiddelen.

Aanpassingen in de academie: adaptatie en maladaptatie

Van de zwangerschap naar de academie, niet zo'n grote sprong als u wellicht denkt. De relatie tussen de homo academicus - ik gebruik de term hier voor de hele soort, van student tot en met hoogleraar - en de academie, de alma mater waarin hij zich heeft genesteld, vertoont duidelijke overeenkomsten met die tussen de zich ontwikkelende vrucht en het lichaam van de moeder. Ook de academische relatie behoeft een - wetenschappelijke - ontstekingsreactie, waardoor de intellectuele groei en ontwikkeling van de homo academicus wordt gestimuleerd, wat leidt tot een continue stroom van geboorten van gekwalificeerde academici, doctores en wetenschappelijke publicaties. Maar ook hier is sprake van een complex proces van communicatie en interactie, met het risico van maladaptatie, een risico waaraan de academie niet is ontkomen.

Maladaptatie is mijns inziens opgetreden in de organisatie en financiering van het wetenschappelijke onderzoek, dat volop in de politieke en wetenschappelijke belangstelling staat en daardoor sterk wordt gestuurd. Wij lezen en horen dat wij moeten streven naar een "kennismaatschappij", een doel dat moet worden bereikt door middel van "maatschappelijk relevant" onderzoek. Op grond van deze overwegingen en om budgettaire redenen is het wetenschappelijke onderzoek en het grootste deel van de daarvoor benodigde financiering samengebracht in artificiële onderzoeksscholen - inmiddels ruim 100 - waarvan recent een aantal is gelauwerd met de kwalificatie "toponderzoeksschool". Individuele benadering van onderzoek in kleine onderzoeksgroepen, gedreven door wetenschappelijke nieuwsgierigheid, door de intellectuele drang om te weten, heeft plaatsgemaakt voor een artificieel, politiek gestuurd, protocollair en overgecontroleerd groepsgebeuren. Dat hierdoor de kwaliteit van het wetenschappelijke onderzoek is toegenomen is een onbewezen stelling. Analyse van de belangrijkste recente doorbraken in het biomedische onderzoek in de Verenigde Staten laat de cruciale rol van kleine groepen zien.

De hier geschetste ontwikkelingen hebben het onderzoek met betrekking tot de fysiologie en pathofysiologie van de zwangerschap geen goed gedaan.

Het obstetrische onderzoek aan de Nederlandse universiteiten heeft deels onderdak gevonden in min of meer bij het onderwerp passende onderzoeksscholen, deels leidt het nog een zelfstandig bestaan; in beide gevallen is de financiering onvoldoende. Mijns inziens dient de voortdurende overheveling van geld van de eerste naar de tweede geldstroom niet alleen te worden gestopt maar te worden omgekeerd. Er moet meer geld komen voor financiering van goed onderzoek door kleine, multidisciplinaire onderzoeksgroepen in de eigen Faculteit. Gelukkig zijn er in de Universiteiten, in onze Faculteit, nog bekwame en gedreven onderzoekers die wellicht niet zo bedreven zijn in het in de wacht slepen van financiering vanuit de tweede geldstroom door het formuleren van een, in een afgebakend aandachtsgebied passend, "fail-safe" onderzoeksvorstel, maar wel de creativiteit en het enthousiasme bezitten waardoor de wetenschap verder komt.

Kleine onderzoeksgroepen hebben grote voordelen waar het gaat om het bijbrengen van wetenschappelijke vaardigheden aan medische studenten en artsen in opleiding tot medisch specialist, een essentieel onderdeel van de academische opleiding. Daarvoor is meer nodig dan het geven van een aantal colleges en practica in wetenschapstheorie en methodologie. Uitsluitend door de student zelf te betrekken bij opzet, uitvoering, analyse en verslaglegging van een (klein) onderzoeksproject, met eigen verantwoordelijkheid, worden de wetenschappelijke vaardigheden werkelijk geïntegreerd en kan de basis worden gelegd voor enthousiasme voor wetenschappelijk onderzoek en, wellicht, een wetenschappelijke carrière. Kleine onderzoeksgroepen op instituutsniveau bieden de hiervoor benodigde flexibiliteit, die in de onderzoeksscholen vrijwel niet kan worden gerealiseerd. Terecht heeft onze Faculteit de wetenschappelijke vorming van de medische studenten hoog in het vaandel staan en door de jaren heen heb ik het genoeg gehad om studenten in hun verplichte wetenschappelijke stage te mogen begeleiden. Meerderen hebben op grond daarvan voor ons specialisme gekozen en een aantal proefschriften in onze afdeling is gebaseerd op onderzoek, begonnen in deze stage. Ik noemde in dit verband zojuist de opleiding tot medisch specialist. Ook in die opleiding is wetenschappelijke vorming van groot belang, daarom vindt de specialisten opleiding voor een deel academisch plaats. In die visie past geen voorstel voor een "opleidingsschool voor specialisten"³⁹.

Tenslotte nog enkele opmerkingen over een ander symptoom van academische maladaptatie, het feit dat een academische carrière niet alleen voor gynaecologen maar voor afgestudeerden in de Geneeskunde in het algemeen steeds minder aantrekkelijk blijkt te worden⁴⁰. Op grond van gesprekken met potentiële academici die toch besloten om de academie te verlaten, meen ik een aantal oorzaken te kunnen aanwijzen. Tengevolge van de in de medische faculteiten en academische ziekenhuizen doorgevoerde bezuinigingen en het doel voorbijgeschoten verkortingen van de arbeidstijd is de werkdruk voor klinisch werkzame academici hoog. De patient en het onderwijs gaan voor, sociale verplichtingen belemmeren het wetenschappelijke onderzoek na werktijd. Over de financiële beperkingen van het verrichten van wetenschappelijk onderzoek heb ik al gesproken, de financiële beloning is relatief matig en het academische carrière-perspectief gering. Ter verbetering van dit laatste, mijns inziens zeer belangrijke, aspect zou invoering van een gedifferentieerd promotiebeleid een oplossing kunnen bieden. De academische titel zou moeten worden bepaald door academische verdiensten op het gebied van onderwijs en onderzoek, de salarisschaal door de functie binnen de organisatie en de daaraan verbonden verantwoordelijkheden. Hoogleraarsbenoemingen zouden hierdoor weer een zuiver academische aangelegenheid kunnen worden, onafhankelijk van het beschikbare budget.

Persoonlijk woord

Ik wil dit afscheidscollege graag afsluiten met een persoonlijk woord. Bij het nemen van afscheid hoort omkijken naar wat achter ons ligt. Ik heb dat in mijn college vermeden, maar nu wil ik dan toch in gedachten even omkijken naar mensen, in binnen- en buitenland, die ik tijdens mijn lange academische loopbaan in de patientenzorg, het onderwijs en het onderzoek heb ontmoet. Velen daarvan hebben op enigerlei wijze een stempel op mijn persoon en mijn loopbaan gedrukt, maar ik hoop dat u begrip hebt voor het feit dat ik maar enkelen hier kan noemen.

Ik denk aan mijn ouders. De wijze waarop mijn vader het beroep van gynaecoloog uitoefende is altijd een lichtend voorbeeld voor mij gebleven. Hij

heeft mijn inaugurele rede in Rotterdam nog mogen meemaken. Moeder is jammer genoeg niet in staat vanmiddag hier te zijn, maar ik weet dat zij in gedachten bij ons is.

Ik denk aan mijn leermeesters op het gymnasium van het Christelijk Lyceum te Sneek, waar Bolhuis mij de liefde voor (klassieke) talen heeft bijgebracht. Ik denk aan mijn leermeesters aan de Medische Faculteit van de Vrije Universiteit - een aantal van hun hoorcolleges staat mij nog helder voor de geest. Van diegenen die in hoge mate ervoor verantwoordelijk zijn geweest dat ik gynaecoloog ben geworden noem ik Janssens, Kloosterman en mijn te vroeg overleden vriend Vuk Angjelinovic in Split, Kroatië.

Ik denk aan mijn opleiders: Huitema gedurende mijn tijd in de Rijks-kweekschool voor Vroedvrouwen in Amsterdam en in het bijzonder mijn academische opleider en promotor Janssens aan de Vrije Universiteit. Ik ben blij dat ik hem vanmiddag persoonlijk kan laten weten dat ik er trots op ben zijn leerling te zijn. Met dankbaarheid denk ik ook aan de bijdrage van Stolte in Amsterdam en Hutchinson in Pittsburgh aan mijn wetenschappelijke vorming.

Een dergelijk langdurig verblijf als het mijne, ruim 26 jaar, aan één Faculteit en in één afdeling heeft het voordeel van continuïteit in onderzoek en onderwijs, maar draagt ook het risico in zich van continuïteit in conflictsituaties. Tot mijn spijt ben ik daaraan niet ontkomen. Voor de langdurige loyale en collegiale samenwerking met zovelen in Faculteit en afdeling ben ik dankbaar. In het bijzonder wil ik hier noemen de medewerkers van de uiterst stimulerende kleine onderzoeksgroep in het Laboratorium Verloskunde: Ilse Beckmann, Willy Visser, Piet Struyk, Monica Vervoort en wijlen Nel Rotmans.

Ik ben de collega's gynaecologen, huisartsen en verloskundigen in de regio erkentelijk voor de uiterst plezierige en constructieve wijze waarop wij al die jaren formeel - en vooral ook informeel - konden overleggen en samenwerken, met erkenning van elkaars sterke en minder sterke punten, ten bate van de verloskundige zorg.

Dankbaar ben ik mijn collega-hoogleraren in de Kindergeneeskunde, Visser en Sauer. Mede dankzij hun inspanning en met de steun van Bestuur en Directie (thans Raad van Toezicht en Bestuur) van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam kon de afdeling Verloskunde in 1994 worden ondergebracht in het nieuwe Sophia Kinderziekenhuis. De overgang heeft een aantal, deels

onvoorziene, organisatorische problemen met zich meegebracht die om een spoedige oplossing vragen, maar desondanks ben ik nog steeds overtuigd dat de situering van de Verloskunde in het Sophia Kinderziekenhuis, in de directe nabijheid van de afdeling Neonatologie, unieke mogelijkheden biedt voor een continuum van optimale zorg voor en na de geboorte en voor het daarmee verbonden onderwijs en onderzoek.

Ik denk aan mijn leerlingen: ongeveer 5000 studenten moet ik in de collegebanken hebben gehad en aan de opleiding van ruim 80 gynaecologen heb ik mogen bijdragen. Goede herinneringen bewaar ik aan de stimulerende samenwerking met de collega's in de Opleidingscluster Rotterdam. Ook aan de begeleiding van mijn ruim 30 promovendi bewaar ik de beste herinneringen; ik heb veel van hen geleerd.

Ik dank mijn opeenvolgende secretaresses, mevrouw Brons, mevrouw Whisnant en, in het bijzonder, mevrouw van Blarckom, met wie ik 17 jaar heb samengewerkt.

In samenhang met mijn functie kon ik vele activiteiten ontplooiën in commissies, raden, besturen en verenigingen in binnen- en buitenland. Het doet mij genoeg vertegenwoordigers daarvan hier te zien. Ik wil slechts één vereniging met name noemen, een vereniging met een lange naam waarmee ik een speciale band heb: de International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). I highly appreciate the initiative of the President of the ISSHP, Professor Broughton Pipkin, to hold the scientific meeting of its British and Dutch members here in Rotterdam in conjunction with my farewell. I am deeply honored by the Valedictory Symposium held this morning, with outstanding contributions of eminent members of the ISSHP.

I feel also honored by the presence of so many colleagues and friends from abroad, who have patiently listened to my farewell lecture delivered in Dutch. I hope you understood the general message by reading the English slides.

Tenslotte denk ik vandaag in het bijzonder aan mijn kinderen, die hebben ervaren dat de loopbaan van een academische medicus geen vaste werktijden kent. Te vaak hebben zij hun vader op belangrijke momenten moeten missen. Ik meen dat zij dat nu begrijpen en mij hebben vergeven, maar toch heeft geen van de vier zelf voor een academische loopbaan gekozen. Voor het

uiten van mijn innige dankbaarheid voor de steun die ik al meer dan 40 jaar ondervind van mijn lieve vrouw is een andere tijd en plaats meer geschikt.

Ik dank u voor uw aandacht.

"Una puerta se cierra, otra se abre"

Favoriete uitspraak van Don Quixote
(Miguel Cervantes, 1547-1616).

Geraadpleegde literatuur

1. Bouman LN. Van docent naar consulent; een kwart eeuw ontwikkeling van het medisch onderwijs. *Med Contact* 1998; 53: 1185-7.
2. Ansubel DP. *Educational psychology: a cognitive view*. New York: Holt, Reinhard, Winston, 1968.
3. Milikowski HPh. *Lof der onaangepastheid: een studie in sociale aanpassing, niet-aanpassing, onmaatschappelijkheid*. Arnhem: Van Loghum Slaterus, 1961.
4. Needham J. *A history of embryology*. 2nd ed., Cambridge: Cambridge University Press, 1959.
5. Profet M. Menstruation as a defense against pathogens transported by sperm. *Q Rev Biol* 1993; 68: 335-86.
6. Finn CA. Why do women menstruate? Historical and evolutionary review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70: 3-8.
7. Terranova PF, Hunter VJ, Roby KF et al. Tumor necrosis factor- α in the female reproductive tract. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 209: 325-42.
8. Finn CA. Menstruation: a nonadaptive consequence of uterine evolution. *Q Rev Biol* 1998; 73: 163-73.
9. Visser W. *Hemodynamic studies in preeclampsia: implications for management*. Academisch Proefschrift EUR, 1995.
10. Harris JWS, Ramsey EM. The morphology of human uteroplacental vasculature. *Contrib Embryol Carneg Inst Wash* 1966; 38: 43-58.

11. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980; 1: 3-19.
12. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 1953; 7: 320-38.
13. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994; 266: 1508-18.
14. Guilbert L, Robertson SA, Wegman TG. The trophoblast as an integral component of a macrophage-cytokine network. *Immunol Cell Biol* 1993; 71: 49-57.
15. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CWG. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leucocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 80-6.
16. Beckmann I, Visser W, Struijk PC et al. Circulating bioactive tumor necrosis factor- α , tumor necrosis factor- α receptors, fibronectin, and tumor necrosis factor- α inducible cell adhesion molecule VCAM-1 in uncomplicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1247-52.
17. Walsh SW. Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1990; 14: 152-70.
18. Tracey K, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Ann Rev Med* 1994; 45: 491-503.
19. Schuiling GA, Koiter TR, Faas MM. Why pre-eclampsia? *Human Reprod* 1997; 12: 2087-92.

20. Chesley LC. Hypertensive disorders of pregnancy. New York: Appleton Century Crofts, 1978.
21. Wallenburg HCS. Prevention of hypertensive disorders in pregnancy. Clin Exp Hypertension 1988; 7: 121-37.
22. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993; 341: 1447-51.
23. Visser W, Wallenburg HCS. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. Hypertension 1991; 17: 1072-7.
24. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. Obstet Gynecol Ann 1972; 1: 177-91.
25. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. Lancet 1983; 1: 675-7.
26. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1200-4.
27. Redman CWG. Pre-eclampsia and the placenta. Placenta 1991; 12: 301-8.
28. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. Am J Reprod Immunol 1997; 37: 240-9.
29. Visser W, Beckmann I, Bremer HA et al. Bioactive tumour necrosis factor α in preeclamptic patients with and without the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynecol 1994; 101: 1081-2.
30. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 499-506.

31. Visser W, Wallenburg HCS. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe pre-eclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 147-54.
32. Visser W, Wallenburg HCS. Temporizing management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 111-7.
33. Feldman M, Taylor P, Paleolog E et al. Anti-TNF alpha therapy is useful in rheumatoid arthritis and Crohn's disease: analysis of the mechanism of action predicts utility in other diseases. *Transplant Proc* 1998; 30: 4126-7.
34. Visser W, Wallenburg HCS. Prediction and prevention of pregnancy-induced hypertensive disorders. *Ballière's Clin Obstet Gynaecol* 1999; 13: 131-56.
35. Wallenburg HCS. Prostaglandins and the maternal placental circulation: review and perspectives. *Biol Res Pregnancy* 1981; 2: 15-22.
36. Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986; 1: 1-3.
37. CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-29.
38. Eysenck HJ. Meta-analysis and its problems, *Br Med J* 1994; 309: 789-92.
39. Heintz APM. Meester-gezel, werkt dat nog wel? *Medisch Contact* 1998; 53: 1543-6.
40. Rapport Wetenschappelijk Onderwijs: Personeelsinformatie 1997; VSNU, 1997.

De afbeelding op de voorpagina is een deel uit "Dag en nacht" van M.C. Escher.